

# PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC AGENT FOR BONE DISEASES CONTAINING HYDROXYBENZOIC ACID AMIDE DERIVATIVE AS ACTIVE AGENT

Publication number: JP8143525 (A)

Publication date: 1996-06-04

Inventor(s): NOMOTO TAKASHI; KAWAKAMI KUMIKO; AKAGAWA AKIKO; MATSUYAMA KENJI; TORIGOE KOICHIRO

Applicant(s): BANYU PHARMA CO LTD

Classification:

- International: C07D295/18; A61K31/165; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/4425; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/505; A61P3/00; A61P5/12; A61P19/10; A61P35/00; A61P43/00; C07C235/56; C07C235/64; C07C237/42; C07C255/24; C07D211/06; C07D211/22; C07D211/38; C07D213/75; C07D217/06; C07D231/56; C07D233/88; C07D239/26; A61K31/165; C07D295/00; A61K31/165; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/4425; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/505; A61P3/00; A61P5/00; A61P19/00; A61P35/00; A61P43/00; C07C235/00; C07C237/00; C07C255/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D217/00; C07D231/00; C07D233/00; C07D239/00; A61K31/165; (IPC1-7): C07C235/64; A61K31/165; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/505; C07C235/56; C07C237/42; C07C255/24; C07D211/06; C07D211/22; C07D211/38; C07D213/75; C07D217/06; C07D231/56; C07D233/88; C07D239/26; C07D295/18

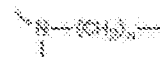
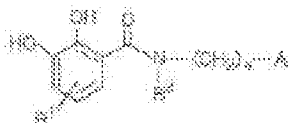
- European:

Application number: JP19940311235 19941121

Priority number(s): JP19940311235 19941121

## Abstract of JP 8143525 (A)

**PURPOSE:** To provide a prophylactic or therapeutic agent of bone-resorptive osteopathies such as osteoporosis, hypercalcaemia due to malignant tumor or hyperparathyroidism, bone Behcet's syndromes by using a hydroxybenzoic acid amide derivative as an active ingredient. **CONSTITUTION:** This compound is represented by formula I ( $R<1>$  is H, a halogen, OH, nitro, a lower alkyl, a lower alkoxy;  $R<2>$  is H, a lower alkyl, or is incorporated with the adjacent group of formula II bonding to A to form piperidino or tetrahydroisoquinolyl which may be substituted with one or more substituents selected from lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, lower alkoxy and piperidino; n is 0-3; A is an aryl or heterocyclic aryl group which may be substituted with 1-3 substituents selected from halogen, OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, carbamoyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl and lower hydroxalkyl), for example, 2,3,4-trihydroxybenzanilide as a prophylactic or therapeutic agent for osteopathies.



.....  
Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-143525

(43) 公開日 平成8年(1996)6月4日

| (51) Int. Cl. <sup>5</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号  | P I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|-------|---------|-----|--------|
| C 0 7 C 235/64             |       | 9647-4H |     |        |
| A 6 1 K 31/195             | A D D | 9455-4C |     |        |
| 31/415                     | A E D |         |     |        |
| 31/44                      |       |         |     |        |
| 31/445                     | A B J |         |     |        |

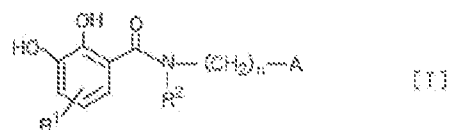
審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 15 頁) 最終頁に続く

|           |                  |          |   |
|-----------|------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平6-311235      | (71) 出願人 | 000005072<br>萬有製薬株式会社<br>東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 |
| (22) 出願日  | 平成6年(1994)11月21日 | (72) 発明者 | 野木 貴史<br>茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内      |
|           |                  | (72) 発明者 | 川上 久美子<br>茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内     |
|           |                  | (72) 発明者 | 赤川 あき子<br>茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内     |
|           |                  |          | 最終頁に続く                                      |

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシ安息香酸アミド誘導体を有効成分とする骨疾患の予防・治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 I



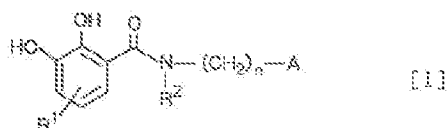
のヒドロキシ安息香酸アミド誘導体、例えば2, 3, 4-トリヒドロキシベンズアミドを有効成分とする骨疾患の予防・治療剤。

【効果】 本化合物はVacuolar ATPase (V-ATPase) 阻害による骨吸収抑制作用を有し、特に骨粗鬆症、悪性腫瘍又は副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症、骨ページェット病等の骨吸収性骨疾患の予防又は治療薬として有用である。

【特許請求の範囲】

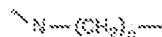
【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、R²は水素原子、低級アルキル基又はAと結合して下記で定義する環状の基を形成する基を、nは0～3の整数を、Aはハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基よりなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を示すか、或いはR²と結合して、隣接する

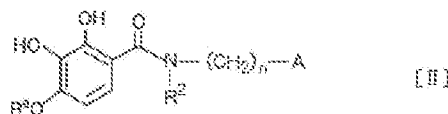
【化2】



とともに低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基及びビペリジノ基よりなる群から選ばれる1～2個の置換基を有していてもよい、ビペリジノ基又はテトラヒドロイソキノリル基を形成する基を示す〕で表されるヒドロキシ安息香酸アミド誘導体を有効成分とする骨疾患の予防・治療剤。

【請求項2】 一般式

【化3】



〔式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を、R²は水素原子、低級アルキル基又はAと結合して下記で定義する環状の基を形成する基を、nは0～3の整数を、Aはハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基よりなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を示すか、或いはR²と結合して、隣接する

【化4】



とともに低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、

低級アルコキシ基及びビペリジノ基よりなる群から選ばれる1～2個の置換基を有していてもよい、ビペリジノ基又はテトラヒドロイソキノリル基を形成する基を示す〕で表されるヒドロキシ安息香酸アミド誘導体。

【請求項3】 R²が水素原子であり、Aがハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基よりなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基である請求項2記載のヒドロキシ安息香酸アミド誘導体。

【請求項4】 nが0である請求項2記載のヒドロキシ安息香酸アミド誘導体。

【請求項5】 Aがハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基よりなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基又はビフェニル基である請求項2記載のヒドロキシ安息香酸アミド誘導体。

【請求項6】 R¹及びR²が水素原子であり、nが0であり、Aがハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基よりなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基又はビフェニル基である請求項2記載のヒドロキシ安息香酸アミド誘導体。

【請求項7】 請求項2～6のいずれかに記載のヒドロキシ安息香酸アミド誘導体を有効成分とする骨疾患の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、骨疾患の予防又は治療剤に関する。さらに詳細には一般式〔I〕で表されるヒドロキシ安息香酸アミド誘導体を有効成分とする、骨粗鬆症、悪性腫瘍又は副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症、骨マジェット病等の骨吸収性骨疾患の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、高齢者人口の急激な増加と共に所謂老人病が増加している。中でも、骨粗鬆症をはじめとする骨疾患は骨折を多発し、寝たきり老人に繋がる疾病として、その予防と治療法の開発が望まれている。

【0003】 骨組織は、生涯、骨形成と骨吸収を繰り返す動的な器官であり、このバランスの上にその構造及び量は維持されている。従って、加齢或いはその他の原因

によりこのバランスが崩れると、骨吸収が優位になった結果、骨密度・骨質が低下し、種々の骨疾患が発症する。

【0004】体内の $\text{Ca}^{2+}$ の大部分は骨にある。 $\text{Ca}^{2+}$ の恒常性が乱れ、体液中の $\text{Ca}^{2+}$ が低下すると、骨から $\text{Ca}^{2+}$ が溶け出し、骨吸収優位の状態になる。 $\text{Ca}^{2+}$ の恒常性が乱れる主な原因として、1) 女性の閉経によるエストロゲンの低下と2) 老化による $\text{Ca}^{2+}$ 調節ホルモンの低下又は亢進がある。

【0005】そこで、現在、骨粗鬆症の治療ではエストロゲン製剤、 $\text{Ca}^{2+}$ 調節ホルモン（活性化ビタミン $\text{D}_3$ 製剤、カルシトニン製剤）、 $\text{Ca}^{2+}$ 製剤などの補充療法が主体である。

【0006】しかし、このうちエストロゲン以外は骨折に対する予防効果はほとんどなく、一方、エストロゲンには子宮内腫瘍・乳癌の発生の危険率を高める副作用があると言われている。また、補充療法以外で唯一のものとして、イブリフラボン類があるが、メカニズムも不明確であり、臨床的にも有効性が充分ではない。

【0007】よって、骨吸収性疾患の予防又は治療薬として、より確実な効果を示す薬剤が求められていた。

【0008】骨吸収に際して破骨細胞は能動的に酸を分泌し、酸性環境下での骨の無機成分及び有機成分を分解・吸収している。おそらく、無機成分であるハイドロキシアパタイトは酸性環境下で物理化学的に分解されるのに対して、有機成分であるコラーゲン及びその他の非コラーゲン性蛋白質は酸性条件下で働くライソゾーム由来の

酵素により分解される。

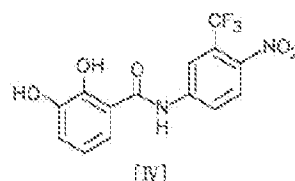
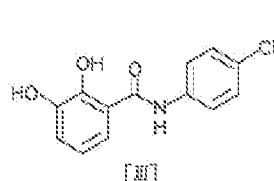
【0009】破骨細胞による能動的な酸分泌は、破骨細胞上の液状線と呼ばれる輸入構造に存在する、液胞型のプロトンポンプ（V-ATPase）により行われている。従って、V-ATPaseを阻害する物質は、骨吸収を抑制することにより、上記の各種疾病の予防及び治療に有用であると考えられる。

【0010】ATPaseはその阻害剤、分子構造により大きく3つのタイプに分類される（F-type ATPase、P-type ATPase、V-type ATPase）が、未だバフィロマイシン類似のマクロライド系抗生物質以外にはV-ATPaseの特異的阻害剤は報告されていない。

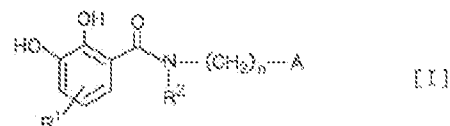
【0011】なお、本発明に係る後記一般式〔I〕に含まれる化合物として、下記の実化合物〔III〕及び〔IV〕が公知である〔特開平2-703号公報；アーカイブス・デル・ファーマシー（Archives der Pharmazie）、321巻、419-422頁（1988年）参照〕。しかしながら、これら化合物の有用性については、上記公報及び文献中に、それぞれ造血疾患治療剤及び抗アンドロゲン作用との記載があるのみであり、本発明により提供されるV-ATPase阻害に基づく骨疾患の予防/治療作用に関しては全く未知の分野である。

【0012】

【化5】



【化6】



また、後記一般式〔I〕の化合物と広義の意味での構造類似体あり、且つ、骨疾患予防/治療作用を有するものとして、イブリフラボン類〔特開昭60-54379号、同60-132917号、同63-156722号、同63-156723号公報等参照〕やポリフェノール類〔特開平6-183958号公報〕を挙げることできるが、これら化合物の構造は、基本的に異なっており、且つ、これら化合物の骨疾患予防/治療剤としての作用機作もV-ATPase阻害とは本質的に異なるものである。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、新しいタイプのV-ATPase阻害剤、ひいては、骨疾患の予防・治療剤を提供せんとするものである。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式

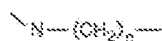
【0015】

【式中、 $\text{R}^1$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、 $\text{R}^2$ は水素原子、低級アルキル基又はAと結合して下記で定義する環状の基を形成する基を、nは0～3の整数を、Aはハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基よりなる群から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を示すか、或いは $\text{R}^2$ と結合し

て、隣接する

【0016】

【化7】



とともに低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基及びピペラジノ基よりなる群から選ばれる1～2個の置換基を有していてもよい、ピペラジノ基又はテトラヒドロイソキノリン基を形成する基を示す]で表されるヒドロキシ安息香酸アミド誘導体がV-タイプのATPaseのみを特異的に阻害し、また骨からの<sup>45</sup>Ca放出試験において、骨吸収抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

【0017】本発明において使用する用語の意味を説明する。

【0018】「低級」なる語は、この語の付された基又は化合物の炭素数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

【0019】従って、低級アルキル基とは、炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

【0020】低級アルコキシ基とは、炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0021】低級ハロアルキル基とは、1～4個のハロゲン原子を有する炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のハロアルキル基を意味し、例えば、クロロメチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基、4-クロロペンチル基、6-クロロヘキシル基、2-フルオロエチル基、2-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

【0022】低級ヒドロキシアルキル基とは、1～4個のヒドロキシ基を有する炭素数1～6個のヒドロキシアルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

【0023】低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基であり、例えば、ブトキシカルボニル基、エトキシカ

ルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0024】モノ低級アルキルアミノカルボニル基とは、炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を1個有するアルキルアミノカルボニル基である。例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、sec-ブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0025】ジ低級アルキルアミノカルボニル基とは、炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を2個有するジアルキルアミノカルボニル基である。例えば、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルイソプロピルアミノカルボニル基、メチルブチルアミノカルボニル基、エチルイソブチルアミノカルボニル基、メチルsec-ブチルアミノカルボニル基、メチルtert-ブチルアミノカルボニル基、メチルペンチルアミノカルボニル基、メチルイソペンチルアミノカルボニル基、メチルネオペンチルアミノカルボニル基、メチルヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0026】アリール基とは、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ビフェニル基、インダニル基、インダニル基、フルオレニル基、アセナフチレニル基等の炭素数6～15個の芳香性炭化水素基を意味する。

【0027】複素芳香環基とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子よりなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む複素芳香環基を意味し、例えば、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基等が挙げられる。

【0028】次に、一般式〔I〕中の各記号で表される置換基の具体例を挙げ、本発明を更に詳細に説明する。

【0029】一般式〔I〕中のR<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基又は低級

...

ル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-(2-クロロエチル)フェニル基、3-(3-クロロプロピル)フェニル基、2-ヒドロキシメチルフェニル基、2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル基、3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル基、3-(4-ヒドロキシブチル)フェニル基、3-(5-ヒドロキシペンチル)フェニル基、3-(6-ヒドロキシヘキシル)フェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-メチルアミノカルボニルフェニル基、3-メチルアミノカルボニルフェニル基、4-メチルアミノカルボニルフェニル基、4-エチルアミノカルボニルフェニル基、4-プロピルアミノカルボニルフェニル基、4-ブチルアミノカルボニルフェニル基、4-ペンチルアミノカルボニルフェニル基、4-ヘキシルアミノカルボニルフェニル基、2-ジメチルアミノカルボニルフェニル基、3-ジメチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジメチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジエチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジプロピルアミノカルボニルフェニル基、4-ジブチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジペンチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジヘキシルアミノカルボニルフェニル基、4-エチルメチルアミノカルボニルフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ビフェニル基、インデニル基、インダニル基、フルオレニル基、アセナフチレニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インダゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基等が挙げられる。

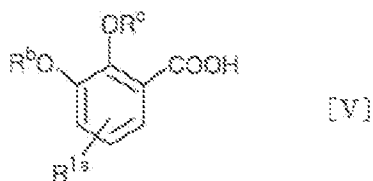
【0041】これらの中、フェニル基、上記で例示される置換フェニル基及びビフェニル基等が好ましい。

【0042】一般式【I】で表される本発明化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

【0043】一般式【V】

【0044】

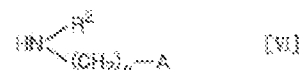
【化12】



【式中、 $R^{1a}$ は水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； $R^b$ 及び $R^c$ は同一又は異なって水素原子又は水酸基の保護基をそれぞれ示す】で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式【VI】

【0045】

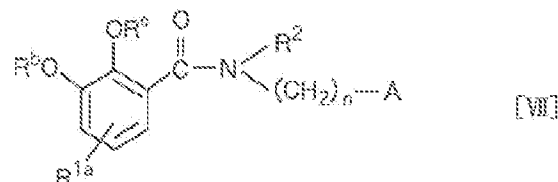
【化13】



【式中、 $R^2$ 、 $n$ 及び $A$ は前記の意味を有する】で表されるアミン、又は $A$ で表される置換基中に水酸基、アミノ基、カルボキシ基又は低級ヒドロキシアルキル基を有する場合には、これらを保護した化合物とを反応させ、一般式【VII】

【0046】

【化14】



【式中、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $n$ 及び $A$ は前記の意味を有する】で表される化合物又はその保護体とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式【I】で表される化合物を得ることができる。

【0047】一般式【V】で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

【0048】また、一般式【V】のカルボン酸を用いる場合には、 $N$ 、 $N'$ -ジクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

【0049】一般式【V】で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式【VI】で表されるアミン又はその保護体との反応は、通常、両者を等モルとし、或いは両者のうちどちらか一方を少過剰モル用いて行われる。

【0050】反応は通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

【0051】反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$ ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ である。

【0052】反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

【0053】また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。特に一般式【V】のカルボン酸の反応性誘導体として、酸ハロゲン化物又は混合酸無水物を用いる場合には、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、*N*-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

【0054】当該塩基の使用量は一般式【V】のカルボン酸の反応性誘導体1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

【0055】一般式【V】の化合物の酸ハロゲン化物は、一般式【V】のカルボン酸を常法に従ってハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化磷、五塩化磷、オキシ塩化磷、三臭化磷、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

【0056】一般式【V】の化合物の混合酸無水物は、一般式【V】のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル、アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

【0057】一般式【V】の化合物の活性エステルは、一般式【V】のカルボン酸を常法に従って、例えば*N*, *N*'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えば*N*-ヒドロキシスクタンイミド、*N*-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の*N*-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 6-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

【0058】一般式【V】の化合物の活性アミドは、一般式【V】のカルボン酸を常法に従って、例えばカルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

【0059】一般式【V】の式中、 $\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b}}$ O及び/又は $\text{R}^{\text{c}}$ Oが水酸基を示す場合、また、一般式【VI】の式中、Aに置換基として水酸基、アミノ基又はカルボキシル基、低級ヒドロキシアルキル基を有する場合は、それら水酸基、アミノ基及びカルボキシル基は、通常、

適宜保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

【0060】この際の保護基としては、反応生成物である本発明化合物【I】の安定性等を考慮し、保護基の除去が酸性条件下での加水分解、又は還元等により行えるものが好ましい。

【0061】これら保護基の具体例としては、例えば水酸基の保護基としては、メチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、ホルミル基、アセチル基等が；例えばアミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、ベンゾヒドリルオキシカルボニル基、*tert*-ブチルカルボニル基等が；例えばカルボキシル基の保護基としては、ベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンゾヒドリル基、*tert*-ブチル基等がそれぞれ挙げられる。

【0062】反応終了後、通常の後処理を行い、一般式【VI】で表される化合物又はその保護体の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、水酸基、アミノ基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式【I】の化合物を製造することができる。

【0063】保護基の除去はその種類により異なるが、常法に従って、例えば酸性条件下での加水分解又は還元等により行うことができる。その際の反応条件等は、例えばプロテクトイブ・グループ・イン・オルガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Greene著、A Wiley-Interscience Publication)等に記載の条件等がそのまま利用できる。

【0064】上記の方法により得られた一般式【I】の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うことにより達成される。

【0065】一般式【V】及び一般式【VI】で表される化合物又はその保護体の入手は、例えば市販品を用いるか、有機合成化学の分野でよく知られた普通の方法、或いは本明細書の参考例に記載した方法等を利用し、容易に製造することができる。

#### 【0066】薬理試験

##### (1) $\text{V-ATPase}$ 阻害試験

##### (A) 試験方法

本発明化合物の $\text{V-ATPase}$ 阻害活性は、ブタ腎皮質より調製した酵素を用い、ATP加水分解活性を、反



応により遊離した無機リンを定量することにより測定した。

【0067】詳細は以下のとおりである。試験化合物4  $\mu$ M、Hepes/Tris緩衝液(50mM Hepes/Tris (pH7.0)、150mM KCl、5mM  $MgCl_2$ ) 350  $\mu$ l、F-ATPase阻害剤として500  $\mu$ g/ml

oligomycin 10  $\mu$ l、100mM  $NaNO_3$  10  $\mu$ l、P-ATPase阻害剤として25mM vanadate 10  $\mu$ lを混合した反応液に、酵素3mg protein/mlを加え、予め10分間、37℃でプレインキュベーションする。反応液に50mMのATPを50  $\mu$ l添加することで反応を開始する。30分後、ストッパー(4、5%トリブデン酸アンモニウム;60%過塩素酸=4:1)を1ml加えて反応を停止させる。酢酸ブチル3mlを加えて20秒間攪拌し、冷却遠心機で4℃、5分間、200×gで遠心して酢酸ブチル層に抽出されるリントリブデン酸の濃度を、370nmの吸光度で測定する。試験化合物を添加しないときの吸光度を100%の活性、V-ATPaseの特異的阻害剤であるバフィロマイシンを1  $\mu$ M反応液に添加したときの値を0%とし、試験薬剤添加による阻害率(%)を求めた。

【0068】(B)試験結果

上記方法で、V-ATPase阻害活性を定量したところ、表1に示すように、本発明の化合物の添加(4  $\mu$ M)により、ATP加水分解活性が有意に阻害されることが判明した。

【0069】

【表1】

表1

| 試験化合物    | 阻害率(%) |
|----------|--------|
| 実施例1の化合物 | 97     |
| 実施例6の化合物 | 101    |
| 実施例5の化合物 | 100    |

(2)骨吸収阻害試験

(A)試験方法

本発明化合物の骨吸収抑制活性は、骨疾患治療剤の評価

系として広く用いられているロイスの方法[ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(Journal of Clinical Investigation), 44, (1), 103-116, 1965]で行った。

【0070】妊娠している1CRマウス(チャールス・リバー)懐妊14日目に、0.9%生理食塩水に入れた25  $\mu$ Ciの $^{45}CaCl_2$ (アマシヤム、カルシウム-45CES3)を皮下注射する。16日目、雌マウスを頸椎脱臼により屠殺し、胎児を取り出す。両前足を切除し、実体顕微鏡下、長管骨(橈骨、尺骨)から付着組織を除去し、軟骨の端部を除去した骨幹部を回収する。直径1.2mmの内に打ち抜いたメッシュ上に3mm四方のレンズペーパーをのせ、さらにその上に骨幹部を置く。これを24ウェル培養プレート中の10%FBS-BGJb培地(ギブコ、Pittcon-Jackson改良、12591-020)0.5ml上に浮かべる。5%CO<sub>2</sub>中、37℃で24時間前培養した後、骨をメッシュごと骨吸収刺激剤(副甲状腺ホルモン(以下、PTH(1-34)という。)(100mg/ml))添加、試験化合物含有又は不含のBGJb培地0.5ml上に移して更に2日間培養する。培養終了後、骨を培地から取り出し、一晩0.1N HCl 0.5ml中で抽出する。インキュベーション培地と骨抽出物の $^{45}Ca$ 放射活性を、液体シンチレーションカクテル3.5mlを加えて測定する。培地中に放出された $^{45}Ca$ の割合(%)を下記式で計算し、骨吸収抑制活性をPTHのみの添加群と比較する。

【0071】

【数1】

$$\frac{\text{培地中}^{45}\text{Ca CPM}}{\text{培地中}^{45}\text{Ca CPM} + \text{骨中}^{45}\text{Ca CPM}} \times 100$$

(B)試験結果

上記方法で、骨吸収抑制作用を評価したところ、表2に示すように、本発明の有効成分を添加した群は、PTH(1-34)のみの処理群に比べて培地中に抽出された骨 $^{45}Ca$ の割合(%)が有意に低下していることが判明した。

【0072】

【表2】

表2

| 処置                |                   | $^{45}\text{Ca}$ release $\pm$ S.E. (%) |
|-------------------|-------------------|---|
| コントロール            |                   | 11.4 $\pm$ 1.1                          |
| PTH (100ng/ml) 添加 |                   | 60.1 $\pm$ 5.2                          |
| PTH+実施例1の化合物      | 1 $\mu\text{M}$   | 47.1 $\pm$ 6.0                          |
| PTH+実施例1の化合物      | 10 $\mu\text{M}$  | 36.4 $\pm$ 4.0 **                       |
| PTH+実施例1の化合物      | 100 $\mu\text{M}$ | 29.3 $\pm$ 2.9 ***                      |

n=7, P<0.01\*\*, P<0.001\*\*\* (PTHのみと比較して)

本発明の化合物は、PTHが惹起する培養新生仔長管骨からのカルシウム遊離抑制作用を有するため、骨粗鬆症、悪性高カルシウム血症、骨ペーজেット病等の吸収性骨疾患の予防、治療剤として有用である。

【0073】一般式〔1〕で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、抗腫瘍剤として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0074】これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な液体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0075】これらの製剤は、本発明の化合物を全重量1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、ま

た、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0076】本発明の化合物を抗腫瘍剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

【0077】

【実施例】実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1

2, 3, 4-トリヒドロキシベンズアニリドの製造

2, 3, 4-トリベンジルオキシ安息香酸881mg、アニリン224mg及び4-ジメチルアミノピリジン49mgをクロロホルム10mlに溶解し、氷冷撹拌下、塩酸1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド498mgを加えて室温で一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加えて抽出し、有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を蒸留後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔フオーゲル<sup>TM</sup> C-300, 50g；ヘキサン/酢酸エチル=4/1〕により精製して、2, 3, 4-トリベンジルオキシベンズアニリド961mg（収率93%）を得た。

【0078】上記で得られたアミド体961mgをジオキサン50mlに溶解し、10%パラジウム炭素懸液190mgを加えて、室温水素常圧下、一夜接触還元した。反応液をセライトを敷いた濾過器で濾過し、濾液を減圧乾燥して、表題化合物450mg（収率98%）を白色結晶性粉末として得た。

【0079】 $^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 6.45 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ )

上記反応で原料として使用したアニリンに代えて、対応するアミン化合物を用い、他は実施例1と同様な反応を行って実施例2～18の化合物を得た。

#### 実施例2

##### 4'-メトキシカルボニル-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 9.76 (1H, br)

#### 実施例3

##### 2,3,4-トリヒドロキシ-2',3',4'-トリメトキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.45-5.90 (2H, br), 6.66 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, br), 12.33 (1H, br)

#### 実施例4

##### 3'-メトキシカルボニル-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.37 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1.8Hz), 8.06 (1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1.8Hz), 8.39 (1H, t,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.70 (1H, br)

#### 実施例5

##### 2,3,4-トリヒドロキシ-4'-フェニルベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 6.47 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.48 (4H, m), 7.66-7.69 (4H, m), 7.73 (1H, br), 7.85-7.88 (3H, m), 8.32 (1H, br), 9.61 (1H, br), 12.60 (1H, br)

#### 実施例6

##### 2,3,4-トリヒドロキシ-2'-フェニルベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 6.35 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33-7.46 (8H, m), 7.65 (1H, br), 7.87 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 9.06 (1H, b

r), 12.43 (1H, br)

#### 実施例7

##### 2,3,4-トリヒドロキシ-N-(2-ピリジル)ベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (CD $_3$ OD)  $\delta$ : 6.43 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.40-7.46 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 8.26 (1H, dd,  $J=6.3\text{Hz}$ , 4.6Hz), 8.82-8.84 (1H, m)

#### 実施例8

##### 2,3,3',4'-テトラヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 3.94 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2.5Hz), 7.32 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.33 (1H, s), 12.79 (1H, s)

#### 実施例9

##### N-(2-イミダゾリル)-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 6.34 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

#### 実施例10

##### N-(1H-インダゾール-6-イル)-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 6.43 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1.5Hz), 7.45 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.78 (1H, br)

#### 実施例11

##### 2'-メトキシカルボニル-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, dt,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1.2Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, ddd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 8.4Hz, 1.2Hz), 8.75 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1.2Hz), 12.11 (1H, s)

#### 実施例12

##### N-(2-フルオレニル)-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{acetone-}d_6$ )  $\delta$ : 3.94 (2H, s), 6.47 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, dt,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1.2Hz), 7.37 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1.9Hz), 7.83 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, s), 9.59 (1H, br)

#### 実施例13

##### 2, 3, 4-トリヒドロキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (2H, quint,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.46 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.00-6.20 (3H, br), 6.41 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.17-7.31 (5H, m), 12.89 (1H, br)

#### 実施例14

##### 4'-ジエチルカルバモイル-2, 3, 4-トリヒドロキシベンズアニリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.10-1.30 (6H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 6.43 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.35-7.41 (3H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

#### 実施例15

##### N-(2, 3, 4-トリヒドロキシベンゾイル)ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{acetone-}d_6$ )  $\delta$ : 1.53-1.74 (6H, m), 3.60-3.63 (4H, m), 6.39 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.20-10.36 (1H, br)

#### 実施例16

##### N-(2, 3, 4-トリヒドロキシベンゾイル)-4-ピペリジノピペリジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.61-1.93 (9H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.92-3.36 (6H, m), 4.27-4.44 (2H, m), 6.39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

#### 実施例17

##### N-(2, 3, 4-トリヒドロキシベンゾイル)-2-ヒドロキシメチルピペリジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.40-1.87 (6H, m), 3.01 (1H, t,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 3.58-3.84 (2H, m), 3.90-4.12 (1H, br), 4.26-4.51 (1H, br),

9.37 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

#### 実施例18

##### N-(2, 3, 4-トリヒドロキシベンゾイル)-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.78 (2H, s), 5.90-6.30 (3H, br), 6.49 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 10.20-10.60 (1H, br) 実施例19

##### 2, 3, 4-トリヒドロキシ-2'-ニトロベンズアニリドの製造

2, 3, 4-トリメトキシ安息香酸1.0gと塩化チオニル503 $\mu$ lの混合物に微量のジメチルホルムアミドを加え、70℃で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧乾燥後、残渣をクロロホルム10mlに溶解し、氷冷攪拌下、 $\alpha$ -ニトロアニリン161mg、トリエチルアミン272 $\mu$ l及びジメチルアミノアニリン143mgを加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔フオーグル<sup>TM</sup> C-200, 50g;ヘキサン/酢酸エチル=10/1〕により精製して、2, 3, 4-トリメトキシ-2'-ニトロベンズアニリド143mg (収率33%)を得た。

【0080】上記で得られたアミド体70mgをクロロホルム2mlに溶解し、氷冷攪拌下、三臭化ホウ素100 $\mu$ lを加えて室温で30分間攪拌した。反応液に氷水及び酢酸エチルを加え、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトノークロロホルム-ヘキサンの混液で処理して、表題化合物52mg (収率85%)を黄色結晶性粉末として得た。

【0081】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{acetone-}d_6$ )  $\delta$ : 6.58 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.34-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, dt,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1.5Hz), 8.23 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1.5Hz), 8.54 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1.5Hz), 11.00 (1H, br)

上記反応で原料として使用した $\alpha$ -ニトロアニリンに代えて、対応するアミン化合物を用い、他は実施例19と同様な反応を行って実施例20～33の化合物を得た。

#### 実施例20

##### 2'-クロロ-2, 3, 4-トリヒドロキシベンズアニ

### 9F

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 6.53 (1H, d, J=8.9Hz), 7.22 (1H, dt, J=7.5Hz, 1.6Hz), 7.38 (1H, dt, J=7.5Hz, 1.6Hz), 7.49 (1H, d, J=8.9Hz), 7.52 (1H, dd, J=6.5Hz, 1.6Hz), 7.78 (1H, s), 8.12 (1H, dd, J=6.5Hz, 1.6Hz), 8.56 (1H, s), 9.64 (1H, br), 11.61 (1H, br)

### 実施例21

#### 3'-クロロ-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 6.45 (1H, d, J=8.9Hz), 7.17 (1H, ddd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1.0Hz), 7.39 (1H, t, J=8.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.9Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1.0Hz), 7.75 (1H, s), 7.95 (1H, t, J=2.0Hz), 8.34 (1H, s), 9.60 (1H, br), 12.33 (1H, s)

### 実施例22

#### 3'-トリフルオロメチル-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 6.48 (1H, d, J=8.9Hz), 7.46 (1H, d, J=8.9Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6Hz), 8.21 (1H, br), 8.38 (1H, br), 9.76 (1H, br), 12.31 (1H, br)

### 実施例23

#### 2,3,4-トリヒドロキシ-N-メチルベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.46 (3H, s), 5.55 (1H, br), 5.61 (1H, br), 6.01 (1H, d, J=9.1Hz), 6.11 (1H, d, J=9.1Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.33-7.34 (3H, m), 12.02 (1H, br)

### 実施例24

#### 2,2',3,3',4,4'-ヘキサヒドロキシベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 6.43 (1H, d, J=8.8Hz), 6.50 (1H, d, J=8.8Hz), 6.88 (1H, d, J=8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, br), 7.75 (2H, br), 8.43 (1H, br), 8.55 (1H, br), 9.46

(1H, br), 12.00 (1H, br)

### 実施例25

#### 4'-クロロ-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79-7.89 (3H, m), 8.16-8.24 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.77 (1H, br), 10.05 (1H, br), 12.88 (1H, br)

### 実施例26

#### 2',6'-ジイソプロピル-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 1.17 (12H, d, J=6.9Hz), 3.11-3.19 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.20-7.37 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, s), 8.22 (1H, s), 9.21 (1H, br), 13.03 (1H, br)

### 実施例27

#### 2,3,4-トリヒドロキシ-4'-ニトロベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 6.49 (1H, d, J=8.9Hz), 7.48 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (1H, br), 8.06 (2H, d, J=9.4Hz), 8.28 (2H, d, J=9.4Hz), 8.51 (1H, br), 9.99 (1H, br), 12.02 (1H, br)

### 実施例28

#### 2',6'-ジクロロ-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 6.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34-7.55 (4H, m), 7.71 (1H, br), 8.29 (1H, br), 9.49 (1H, br), 12.40 (1H, br)

### 実施例29

#### N-ベンジル-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.62 (2H, d, J=5.6Hz), 5.59 (1H, s), 5.70 (1H, s), 6.35-6.45 (1H, br), 6.46 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.42 (5H, m), 12.33 (1H, s)

### 実施例30

#### 2,3,4-トリヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアニリド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 2.92 (2

H, t, J=7.5 Hz), 3.62 (2H, dt, J=7.5 Hz, 8.0 Hz), 6.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.16-7.32 (5H, m)

#### 実施例31

##### 2, 3, 4-トリヒドロキシ-N-(1-ナフチルメチル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 5.02 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.21-7.54 (4H, m), 7.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=8.9 Hz)

#### 実施例32

##### N-(3-ピフェニルメチル)-2, 3, 4-トリヒドロキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 4.68 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38-7.66 (9H, m), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, br), 8.40-8.55 (1H, br), 13.13 (1H, br)

#### 実施例33

##### N-(2, 3, 4-トリヒドロキシベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイキノリン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.80 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.59 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.62 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.49 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.15 (4H, s), 8.25-8.60 (1H, br), 8.75-9.10 (1H, br), 9.25-9.45 (1H, br)

#### 実施例34

##### 3'-カルボキシ-2, 3, 4-トリヒドロキシベンズアニリドの製造

上記実施例18と同様な方法により得られた3'-エトキシカルボニル-2, 3, 4-トリメトキシベンズアニリド490mgをメタノール5mlとテトラヒドロフラン5mlの混液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧留去後、残渣にメチルエチルケトンと飽和食塩水の混液を加え、1規定塩酸を加えて酸性とした後、有機層を分取した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して、3'-カルボキシ-2, 3, 4-トリメトキシベンズアニリド328mg (収率73%)を得た。

【0082】上記で得られたカルボン酸84mgをクロロホルム3mlに溶解し、氷冷攪拌下、三臭化ほう素131μlを加えて室温で1時間攪拌した。反応液に、氷冷攪拌下、水を加え、メチルエチルケトンにより抽出し

た。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して、表題化合物60mg (収率90%)を白色固体として得た。

【0083】<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, dt, J=8.1 Hz, 2.0 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.30 (1H, t, J=3.0 Hz)

#### 実施例35

##### 3'-カルボキシル-2, 3, 4-トリヒドロキシベンズアニリドの製造

実施例35で中間体として得られた、3'-カルボキシ-2, 3, 4-トリメトキシベンズアニリド100mgをクロロホルム5mlに溶解し、氷冷攪拌下、トリエチルアミン84μlとクロロギ酸イソブチル78μlを加え、同温度で1時間攪拌した。続いて、氷冷下に、濃アンモニア水0.5mlを加え、室温で30分間攪拌後、クロロホルムと水を加えて抽出した。クロロホルム抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ワコーゲル™ C-200, 10g; クロロホルム/アセトン=9/1→4/1] で精製して、3'-カルボキシル-2, 3, 4-トリメトキシベンズアニリド96mg (収率97%)を得た。

【0084】上記で得られたアミド体95mgをクロロホルム3mlに溶解し、氷冷攪拌下、三臭化ほう素170μlを加えて室温で1時間攪拌した。反応液に、氷冷攪拌下、水を加え、メチルエチルケトンにより抽出後、常法により後処理して、表題化合物62mg (収率75%)を白色固体として得た。

【0085】<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.44 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.1 Hz, 2.1 Hz, 1.3 Hz), 7.84 (1H, ddd, J=8.1 Hz, 2.1 Hz, 1.3 Hz), 8.11 (1H, t, J=2.1 Hz)

#### 実施例36

##### 2, 3, 4-トリヒドロキシ-N-(2-ピリミジニル)ベンズアミド塩酸塩の製造

実施例1と同様な方法により得られた2, 3, 4-トリベンゾイルオキシ-N-(2-ピリミジニル)ベンズアミド66mgをエタノール4mlに溶解し、濃塩酸2mlを加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧乾燥後、残渣をクロロホルムで処理して、表題化合物31mg (収率86%)を白色結晶性粉末として得た。

【0086】<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.95

(1H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, t, J=5.3Hz), 8.78 (1H, d, J=5.3Hz), 9.00 (1H, d, J=5.3Hz)

#### 実施例37

##### 4'-アミノ-2,3,4-トリヒドロキシベンズアニリド塩酸塩の製造

2,3,4-トリベンジルオキシ安息香酸220mg、1,4-フェニレンジアミン54mg及び4-ジメチルアミノピリジン10mgをクロロホルム5mlに溶解し、氷冷操作下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド105mgを加えて室温で一晩撹拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ワコーゲル<sup>TM</sup> C-200, 30g; クロロホルム/メタノール=100/1→50/1〕で製造して、4'-アミノ-2,3,4-トリベンジルオキシベンズアニリド195mg (収率74%)を得た。

【0087】上記で得られたアミド体191mgをジオキサン6mlに溶解し、10%パラジウム炭素触媒100mgを加えて、室温水素常圧下、6時間接触還元した。反応液をセライトを敷いた濾過器で濾過し、濾液を減圧乾固後、残渣を5%塩化水素-メタノール溶液2mlに溶解し、再度減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を、メタノール-エチルエーテルの混液で処理し、結晶化後濾取して、表題化合物83mg (収率78%)を淡黄色結晶性粉末として得た。

【0088】<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.44 (1H, d, J=6.8Hz), 7.39 (3H, d, J=6.8Hz), 7.85 (2H, d, J=6.8Hz)

z)

#### 参考例1

##### 2,3,4-トリベンジルオキシ安息香酸の製造

2,3,4-トリヒドロキシ安息香酸4.1gと塩化ベンジル18mlをジメチルホルムアミド100mlに溶解し、炭酸カリウム32.4g及びヨウ化カリウム1.05gを加えて、窒素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2,3,4-トリベンジルオキシ安息香酸ベンジルエステル11.1g (収率86%)を得た。

【0089】上記で得られたエステル体11.1gをテトラヒドロフラン80mlとメタノール80mlの混液に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液50mlを加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、生じた沈殿を濾取後、メタノールに再度溶解し、1規定塩酸を加えて酸性とした。メタノールを減圧留去後、生成物を濾取、乾燥して、表題化合物8.6g (収率86%)を白色結晶性粉末として得た。

#### 【0090】

【発明の効果】本発明の化合物は、Vacuolar ATPase (V-ATPase) 阻害による骨吸収抑制作用を有し、医薬の分野に於て、特に骨粗鬆症、悪性腫瘍又は副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症、骨マジェット病等の骨吸収性骨疾患の予防又は治療薬として有用である。

#### 【0091】

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. <sup>6</sup> | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|------|--------|-----|--------|
| A61K 31/445                | A6C  |        |     |        |
| 31/47                      | ADU  |        |     |        |
| 31/505                     |      |        |     |        |
| C07C 235/56                |      |        |     |        |
| 237/42                     |      |        |     |        |
| 255/24                     |      |        |     |        |
| C07D 211/06                |      |        |     |        |
| 211/22                     |      |        |     |        |
| 211/58                     |      |        |     |        |
| 213/75                     |      |        |     |        |
| 217/06                     |      |        |     |        |
| 231/56                     |      |        |     |        |
| 233/88                     |      |        |     |        |
| 239/26                     |      |        |     |        |
| 255/18                     | Z    |        |     |        |

(72)発明者 松山 研治

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株  
式会社つくば研究所内

(72)発明者 島越 浩一郎

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株  
式会社つくば研究所内